



Docket No. 214089US0CONT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Yoshinao NAGASHIMA, et al. GAU: 1617

SERIAL NO: 09/972,887 EXAMINER: KIM, JENNIFER M

FILED: October 10, 2001

FOR: AUTONOMIC NERVE REGULATING AGENT

SUBMISSION NOTICE REGARDING PRIORITY DOCUMENT(S)

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

Certified copies of the Convention Application(s) corresponding to the above-captioned matter:

- are submitted herewith
- were filed in prior application _____ filed
- were submitted to the International Bureau in PCT Application Number _____
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.
Norman F. Oblon

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Richard L. Chinn, Ph.D." followed by a stylized signature.

Richard L. Chinn, Ph.D.
Registration No. 34,305
Raymond F. Cardillo, Jr.
Registration No. 40,440

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 11/04)

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
る事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 2月 10日

出願番号

Application Number:

特願2000-038260

願人

Applicant(s):

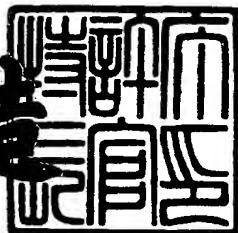
花王株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2000年10月20日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



【書類名】 特許願
【整理番号】 P99-1031
【提出日】 平成12年 2月10日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】
【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内
【氏名】 永嶋 義直

【発明者】
【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内
【氏名】 菅田 慶一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内
【氏名】 矢田 幸博

【発明者】
【住所又は居所】 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社研究所内
【氏名】 福田 和之

【特許出願人】
【識別番号】 000000918
【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】
【識別番号】 100095588
【弁理士】
【氏名又は名称】 田治米 登

【代理人】
【識別番号】 100094422
【弁理士】
【氏名又は名称】 田治米 恵子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009977

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9706372

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 自律神経調整剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 沸点250°C以上のセスキテルペンアルコール類を含有する自律神経調整剤。

【請求項2】 該セスキテルペンアルコール類がセドロールである請求項1記載の自律神経調整剤。

【請求項3】 沸点250°C以上のセスキテルペンアルコール類を含有する睡眠改善剤。

【請求項4】 該セスキテルペンアルコール類がセドロールである請求項3記載の睡眠改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、鎮静作用や睡眠改善作用を示す自律神経調整剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

肉体的・精神的なストレスにより副交感神経の働きと交感神経の働きとのバランスが崩れて自律神経系に失調が生じると、精神の亢進状態が引き起こされ、また速やかな入眠（誘眠）が妨げられ、睡眠も浅くなるという問題が生ずる。生理学的には、副交感神経の働きを交感神経の働きよりも相対的に優位にすることにより、ストレスを軽減し、亢進した精神状態を鎮静化し、そして良好な誘眠を実現できるとされている。

【0003】

このため、副交感神経の働きを交感神経の働きよりも相対的に優位にすることを目的として、有効成分を人に対し経口的又は経皮的に投与する方法や、香料組成物を気化させてその蒸気を吸気させるアロマテラピー等が古くから行われている。最近では、ビターオレンジ精油（特開平4-128234号公報）やジャスミンラクトン（特開平6-40911号公報）を鼻粘膜、口腔粘膜あるいは肺組

織から吸収させることにより誘眠を促進させることが提案されている。

【0004】

また、セダーウッド油の低沸点成分（ α -ピネン、 α -セドレン、 β -セドレン、カリオフィレン等）を鎮静用精油として使用することも提案されている（特開平5-255688号公報）。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、ビターオレンジ精油やジャスミンラクトン等の香りに対する感受性や嗜好性は個人差が大きく、ある人に対しては鎮静作用や誘眠作用を示すが、別の人に対しては逆に嫌悪感や精神の亢進状態を引き起こすという問題があり、失調状態の自律神経を改善する（換言すれば、生理学的に正常な範囲に戻す）方向に普遍的に調整できる成分や方法が求められている。

【0006】

また、セダーウッド油の低沸点成分も独特の強い香りがあり、ビターオレンジ精油等の場合と同様に、その鎮静効果も人の感受性や嗜好性に関する個人差に大きく影響を受けている。

【0007】

本発明は、香りに対する感受性や嗜好性に関する個人差に関わりなく、過度に交感神経優位な状態の人に対し鎮静作用や睡眠改善作用を示し、逆に過度に副交感神経優位な状態の人に対しては生理学的に正常な範囲に戻す作用を示す自律神経調整剤を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、セスキテルペンアルコール類の中に、実質的に無臭の化合物でありながら、過度に交感神経優位な状態の人に対しては鎮静作用や睡眠改善作用を示し（即ち、副交感神経を交感神経に対し相対的に優位化し）、逆に過度に副交感神経優位な状態の人に対しては、交感神経を副交感神経に対し相対的に優位化し、生理学的に正常な範囲に戻す作用を示すものがあることを見出した。

【0009】

即ち、本発明は、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類を含有する自律神経調整剤を提供する。この自律神経調整剤は、特に睡眠改善剤として有用である。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の自律神経調整剤は、過度に交感神経優位な状態の人に対しては鎮静作用や睡眠改善作用を示し、逆に過度に副交感神経優位な状態の人に対しては、交感神経を副交感神経に対し相対的に優位化する化合物として、大気圧における沸点が250℃以上のセスキテルペンアルコール類を含有する。

【0011】

このような沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類としては、セドロール（沸点295℃）、セドレノール（沸点270℃）、ファルネソール（沸点263℃）、パチョリアルコール（沸点140℃／8mmHg）、オイゲノール（沸点254～255℃）、 α -サンタロール（沸点302℃）、 α -ビサボロール（沸点265℃）、 β -カリオフィレンアルコール（沸点287～297℃）、ベチベロール（沸点264℃）、スクラレオール（沸点340℃以上）、ゲラニルリナロール（沸点340℃）、イソフィトール（沸点310℃以上）、ネロリドール（沸点276℃）や、グロブロール、グアイオール等を挙げることができる。中でも、実質的に無臭であり、本発明の効果に優れ、入手も容易なセドロールが好ましい。

【0012】

本発明において、沸点250℃（大気圧）以上のセスキテルペンアルコール類の使用量は、自律神経調整剤の用途（例えば、香料組成物、基礎化粧料、メイクアップ化粧料、毛髪化粧料、浴用剤、パック剤、マッサージ剤、室内芳香剤、睡眠改善剤等）や使用剤型（例えば、溶液、固体、粉体、スプレー、ジェル、ペースト等）に応じて、適宜決定することができる。例えば、ローションとして使用する場合には、セスキテルペンアルコール類の溶解安定性を考慮すると0.01～0.05重量%とすることが好ましい。また、乳液あるいはクリームとして使

用する場合は、乳化安定性を考慮すると0.01～7.50重量%とすることが好ましい。浴用剤として使用する場合は、浴湯中の濃度が0.01 ppm以上、特に0.1～1000 ppm、更に5～1000 ppmとなるように剤型と配合量を選べばよい。

【0013】

また、本発明の自律神経調整剤には、その用途や使用剤型に応じて、各用途毎に通常用いられる種々の添加成分（例えば、油剤、充填材、着色剤、ポリマー類、保湿剤、紫外線吸収剤、pH調整剤、酸化防止剤、界面活性剤、香料成分等）を適宜配合することができる。

【0014】

本発明の自律神経調整剤は、吸気、経皮的浸透、経口により人体に投与することができる。

【0015】

なお、本発明の自律神経調整剤の使用方法も、その用途や使用剤型に応じて適宜決定することができる。例えば、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類を染み込ませたパッドの形態で使用する場合には、パッドを電気ヒータで加熱して、空気中に揮散させることができる。この場合、空気中に揮散させる濃度としては、低すぎると所期の効果が得られず、高すぎると空气中で凝縮した微粒子が析出があるので、好ましくは0.01～100 ppbとなるように揮散させる。

【0016】

以上説明した本発明の自律神経調整剤は、肉体的又は精神的ストレスを軽減し、亢進した精神状態を鎮静化でき、しかも深い睡眠（ノンレム睡眠）の期間を長くして睡眠の質を改善できる。このため、本発明の自律神経調整剤は、睡眠改善剤として好ましく使用することができる。

【0017】

また、本発明において使用するセスキテルペンアルコール類の中でも、特にセドロールのように実質的に無臭であるものを用いた場合には、本発明の自律神経調整剤は、個人に対しても、不特定多数の人に対しても、香りの嗜好性に関わり

なく前述の効果を奏することができる。従って、公共のスペース（ホール、病院、駅、企業のオフィス等）においても、本発明の自律神経調整剤を、使用形態に制限を受けることなく適用することができる。

【0018】

【実施例】

以下、本発明を実施例に基づいて具体的に説明する。

【0019】

実施例1

疲労感（交感神経が過度に高まっている状態）を感じている20才代の女性10名を対象に、安静状態での心電図（胸部V5誘導）、血圧（トノメトリー法）及び呼吸（呼吸速度センサーにより瞬時肺容積を測定）を測定しながら、ジプロピレングリコールに溶解させたセドロール（10重量%濃度）を吸引させ、その前後の各測定項目の変化を比較検討した。また、R-R間隔変動の周波数解析は、高速フーリエ変換により、0.02～0.12Hzの振幅を積分した低周波数成分(Sum of low frequency: L sum)及び0.12～2.00Hzの振幅を積分した高周波数成分(Sum of high frequency: H sum)について行った。

【0020】

なお、測定結果の統計解析は、F検定によりStudentのt検定又はWelchのt検定を行った。

【0021】

(結果)

(1) 収縮期血圧(SBP)については、吸引前と比較して吸引後には5%有意な低下が認められた(図1(a))。

【0022】

(2) 拡張期血圧(DBP)については、吸引前と比較して吸引後には5%有意な低下が認められた(図1(b))。

【0023】

(3) 心電図R-R間隔については、吸引前と比較して吸引後には5%有意な延長が認められた(図1(c))。

【0024】

(4) H sumについては、吸引前と比較して吸引後には5%有意な増加が認められた(図1(d))。

【0025】

(5) L sum/H sumについては、吸引前と比較して吸引後には5%有意な減少が認められた(図1(e))。

【0026】

(6) 呼吸数(Respiratory Rate: RR)については、吸引前と比較して吸引後には5%有意な減少が認められた(図1(f))。

【0027】

(結論)

以上の結果から、被験者にセドロールを嗅がせると、身体各部で鎮静効果が観察され、過度に高められていた交感神経の活性が抑制され、副交感神経優位な状態となったことがわかる。

【0028】

実施例2

一晩徹夜明け(睡眠圧が高まり、過度に副交感神経が優位な状態)の20才代の女性10名を対象に、安静状態での心電図(胸部V5誘導)、血圧(トノメトリー法)、呼吸(呼吸速度センサーにより瞬時肺容積を測定)及び額の皮膚血流(レーザードップラー法)を測定しながら、ジプロピレングリコールに溶解させたセドロール(10重量%濃度)を吸引させ、その前後の各測定項目の変化を比較検討した。また、R-R間隔変動の周波数解析並びに測定結果の統計解析は、実施例1の場合と同様に行った。

【0029】

(結果)

(1) 収縮期血圧(SBP)については、吸引前と比較して吸引後には5%有意な上昇(生理学的に正常な範囲内)が認められた(図2(a))。

【0030】

(2) 拡張期血圧(DBP)については、吸引前と比較して吸引後には5%

有意な上昇（生理学的に正常な範囲内）が認められた（図2（b））。

【0031】

（3） 心電図R-R間隔については、吸引前と比較して吸引後には有意な変化が認められなかった（図2（c））。

【0032】

（4） H_{sum}については、吸引前と比較して吸引後には減少傾向が認められた（図2（d））。

【0033】

（5） L_{sum}/H_{sum}については、吸引前と比較して吸引後には増加傾向が認められた（図2（e））。

【0034】

（6） 呼吸数（RR）については、吸引前と比較して吸引後には有意な変化が認められなかった（図2（f））。

【0035】

（結論）

以上の結果から、被験者にセドロールを嗅がせると、身体各部位で平静状態へ復帰する変化が観察され、抑制されていた交感神経の活性が高められると同時に、過度に高められていた副交感神経の活性を抑制することで、自律神経のバランスが適度に保たれる状態となったことがわかる。

【0036】

実施例3

寝つきの悪い20才代の女性10名を対象に、入床から起床までの間、40m²の部屋において心電図（胸部V5誘導）、脳波（国際10-20法のC3, O1）、呼吸（インピーダンス法：腹部及び胸部）、表面筋電図（左右オトガイ筋の双極誘導）及び眼球運動（左右の眼窩を水平につないだ双極誘導）を測定した。セドロールの投与は、95℃のホットプレート上にセドロールを入れたシャーレを載置し、1時間あたり約100mg揮散させる条件で、入床から起床までの間行った。計測日程は7日間とし、最初の2日間は計測機器や環境に慣れてもらうための非投与日（コントロール）とし、3日目にホットプレート上に何も載せ

ない状態（プラセボ）の投与を行い、3日間あけて、7日目にセドロールの投与を行った。

【0037】

気分に対する評価には、POMS (Profile of Mood States)による質問紙法を用い、起床時の状態について調査した。そしてセドロール投与とプラセボ処理時に計測した各測定項目の変化を比較検討した。覚醒・睡眠段階は、睡眠段階判定国際基準（「睡眠脳波アトラス」、3～9頁、医歯薬出版株式会社、昭和46年9月初版）により判定した。

【0038】

（結果）

(1) H sumについては、ノンレム睡眠時にはプラセボ処理時と比較してセドロール投与の場合には5%有意に増加した（図3（a））。

【0039】

(2) 睡眠段階3及び4 (Stage 3, 4) の継続的出現率は、プラセボ処理時と比較して、セドロール投与の場合には5%有意に増加した（図3（b））。

【0040】

(3) 呼吸数 (RR) については、ノンレム睡眠時にはプラセボ処理時と比較してセドロール投与の場合には5%減少した（図3（c））。

【0041】

(4) POMSについては、投与前及び3日目（プラセボ処理時）と比較して、7日目のセドロール投与では、5%有意に緊張度及び疲労度の改善が認められた（図3（d））。

【0042】

（結論）

以上の結果より、被験者に100mg/Hrのセドロールを嗅いで寝てもらうと、有意に睡眠深度が深くなり、ノンレム睡眠期間が長くなり、睡眠の質の改善が認められ、副交感神経優位な状態となったことがわかる。

【0043】

実施例4

疲労感（交感神経が過度に高まっている状態）の20才代の女性10名を対象に、表1の処方のマッサージクリームを用い、特開平10-113369号公報の図1に示すように顔面のマッサージを1日1回、就寝前に4週間連続して行った。目的的には、図4に示すように、（手順1）約2mLのマッサージクリームを手のひらにとり、顔全体に延ばし、（手順2）両手の四指（人差し指～小指）の全体で、口元から小鼻を通る線を描くように2～3回マッサージし（図4の（a）方向）、（手順3）頬の中心から外側へ円を描くように2～3回マッサージし（図4の（b）方向）、（手順4）頬の中心から外側へ弧を描くように2～3回マッサージし（図4の（c）方向）、（手順5）前述の手順2～手順4を3回繰り返し、（手順6）目の下を外側へ3回ゆるやかに弧を描くようにマッサージした（図4の（d）方向）。

【0044】

マッサージ開始前と開始4週間後の午前中における安静状態での心電図（胸部V5誘導）、血圧（トノメトリー法）、及び呼吸（呼吸速度センサーにより瞬時肺容積を測定）を測定し、各測定項目の変化を比較検討した。また、R-R間隔変動の周波数解析並びに測定結果の統計解析は、実施例1の場合と同様に行った。

【0045】

【表1】

成分	重量%
(油性成分)	
ミツロウ	6.0
セタノール	5.0
還元ラノリン	8.0
スクワラン	37.5
脂肪酸グリセリン	4.0
(乳化剤)	
親油型モノステアリン酸グリセリン	2.0
ポリオキシエチレン(20EO)ソルビタンラウリン酸エステル	2.0
(水相)	
プロピレングリコール	5.0
精製水	30.0
セドロール	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量

【0046】

(結果)

(1) 収縮期血圧(SBP)については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では5%有意な低下が認められた(図5(a))。

【0047】

(2) 拡張期血圧(DBP)については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では5%有意な低下が認められた(図5(b))。

【0048】

(3) 心電図R-R間隔については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では5%有意な延長が認められた(図5(c))。

【0049】

(4) Hsumについては、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始後4週間後では有意な増加が認められた(図5(d))。

【0050】

(5) Lsum/Hsumについては、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始後4週間では有意な減少が認められた(図5(e))。

【0051】

(6) 呼吸数(RR)については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始後4週間では5%有意な減少が観察された(図5(f))。

【0052】

(結論)

以上の結果から、被験者にセドロール配合のマッサージクリームを用いて1日1回4週間連続してマッサージを行うと、身体各部位で鎮静効果が観察され、過度に高められた交感神経の活性が抑制され、副交感神経優位な状態となったことがわかる。

【0053】

【発明の効果】

本発明の自律神経調整剤は、沸点250℃(大気圧下)以上のセスキテルペンアルコール類を含有し、匂いの認知によらず人体に作用して交感神経に比して副交感神経を直ちに優位化(即ち、交感神経抑制及び/又は副交感神経刺激)する。従って、香りに対する感受性や嗜好性に関する個人差に依存せずに、副交感神経の働きを交感神経の働きより優位化し、失調した自律神経を改善方向に調整することができ、人に対し良好な鎮静作用と睡眠改善作用とを示す。

【0054】

また、本発明の自律神経調整剤は、過度に副交感神経優位な状態の人に対しては、交感神経を副交感神経に対し相対的に優位化し、生理学的に正常な範囲に戻すことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例1の自律神経調整剤の各評価項目に対する測定結果図である。

【図2】

実施例2の自律神経調整剤の各評価項目に対する測定結果図である。

【図3】

実施例3の自律神経調整剤（睡眠改善剤）の各評価項目に対する測定結果図で

【図4】

顔面のマッサージ方法の説明図である。

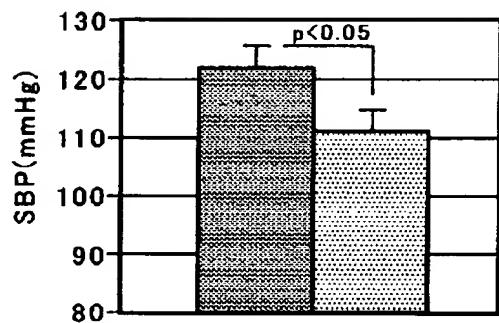
【図5】

実施例4の自律神経調整剤（マーサージ剤）の各評価項目に対する測定結果図
である。

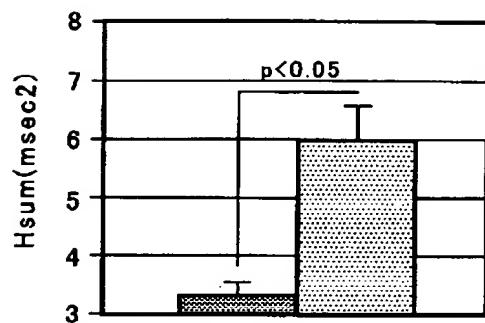
【書類名】図面

【図1】

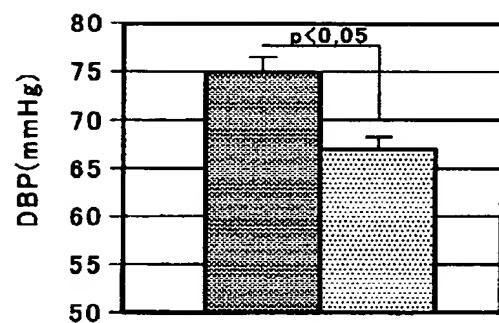
(a)



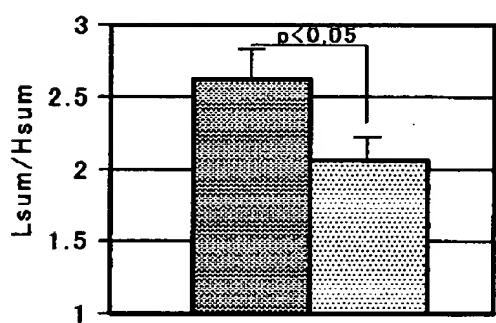
(d)



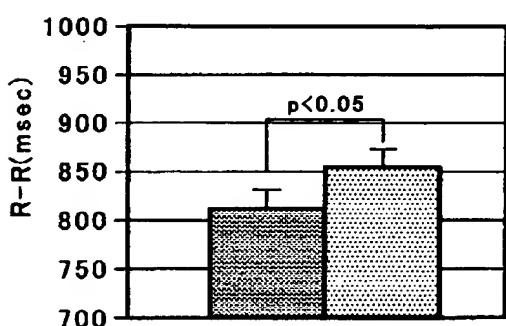
(b)



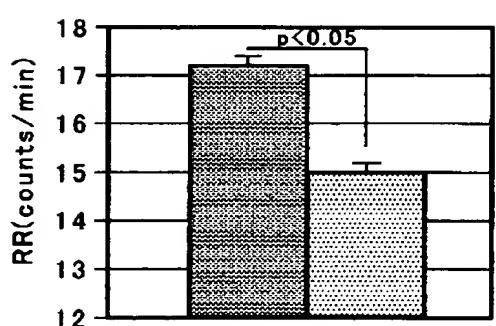
(e)



(c)

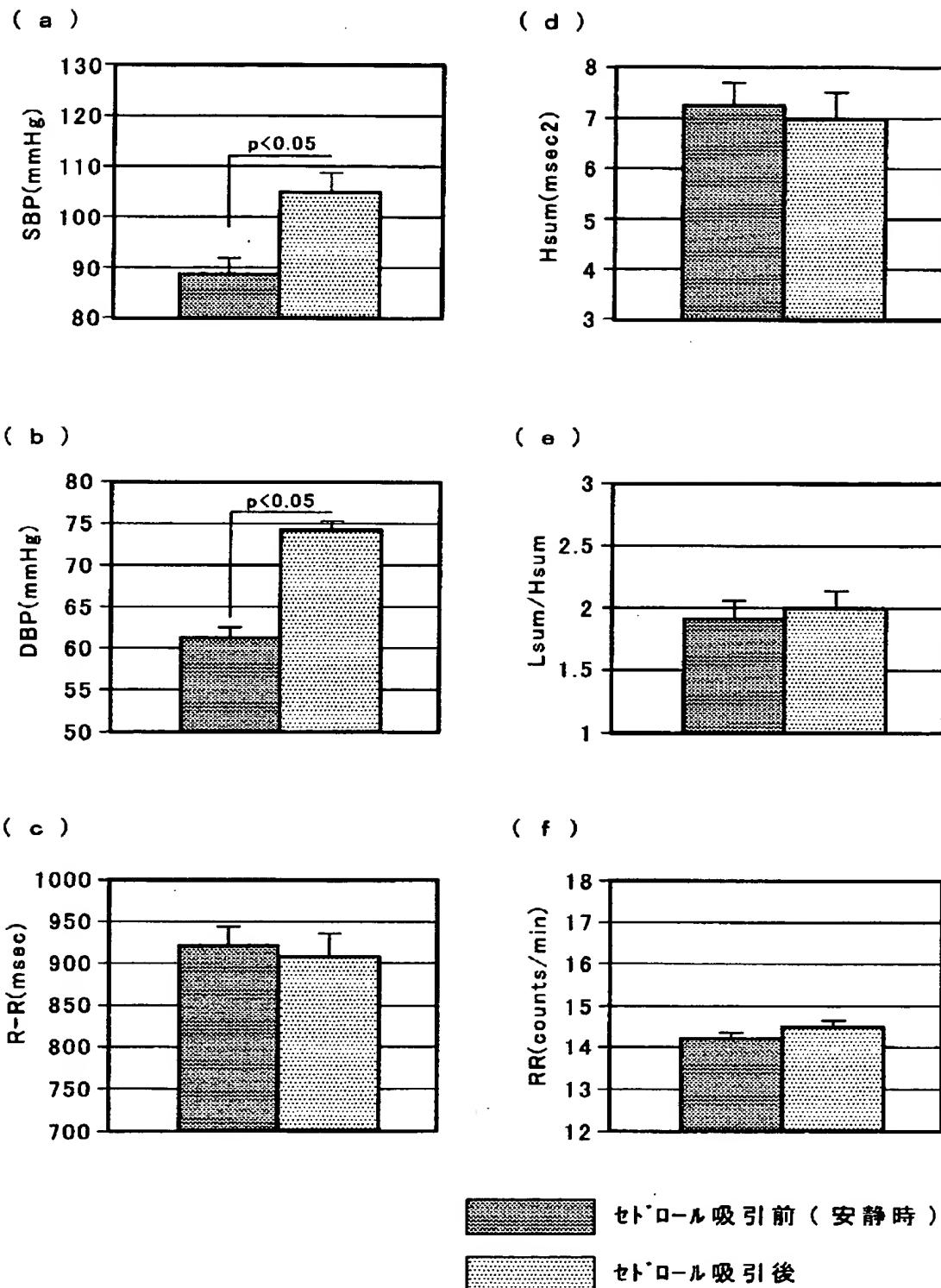


(f)



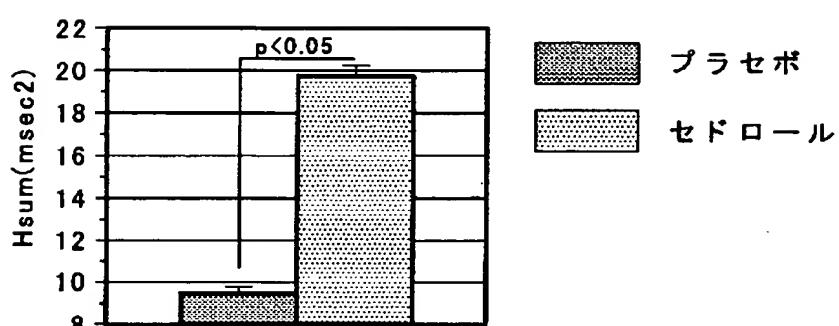
■ セトロール吸引前 (安静時)
□ セトロール吸引後

【図2】

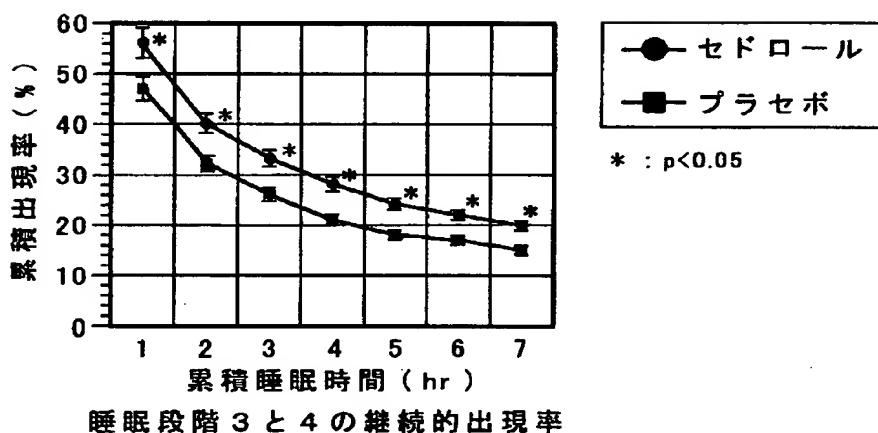


【図3】

(a)

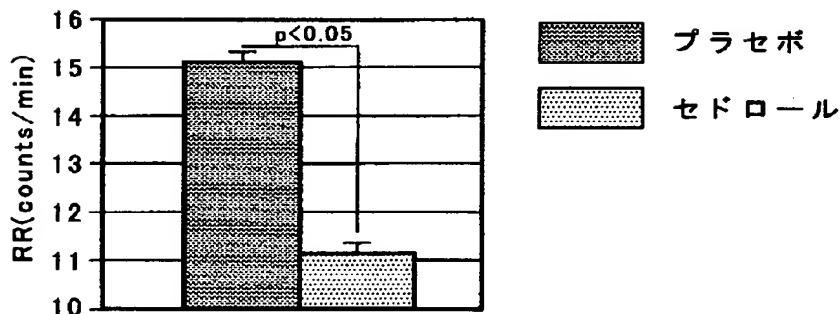


(b)

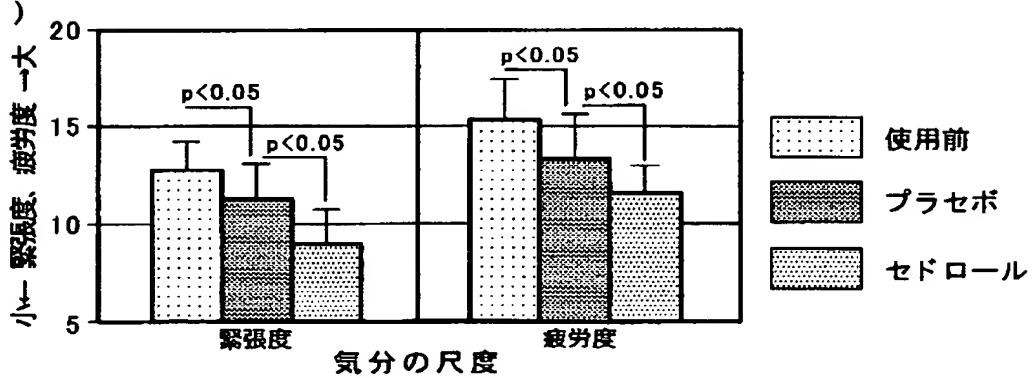


睡眠段階3と4の継続的出現率

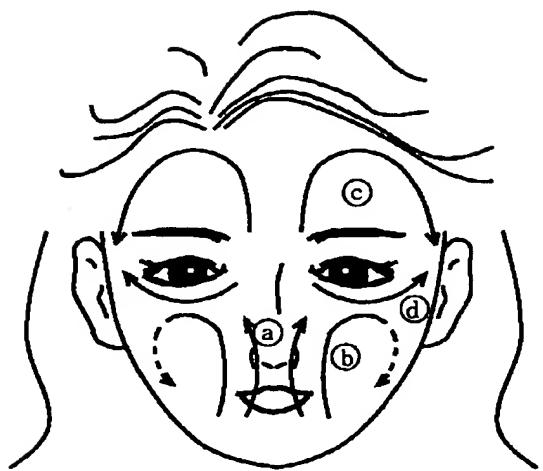
(c)



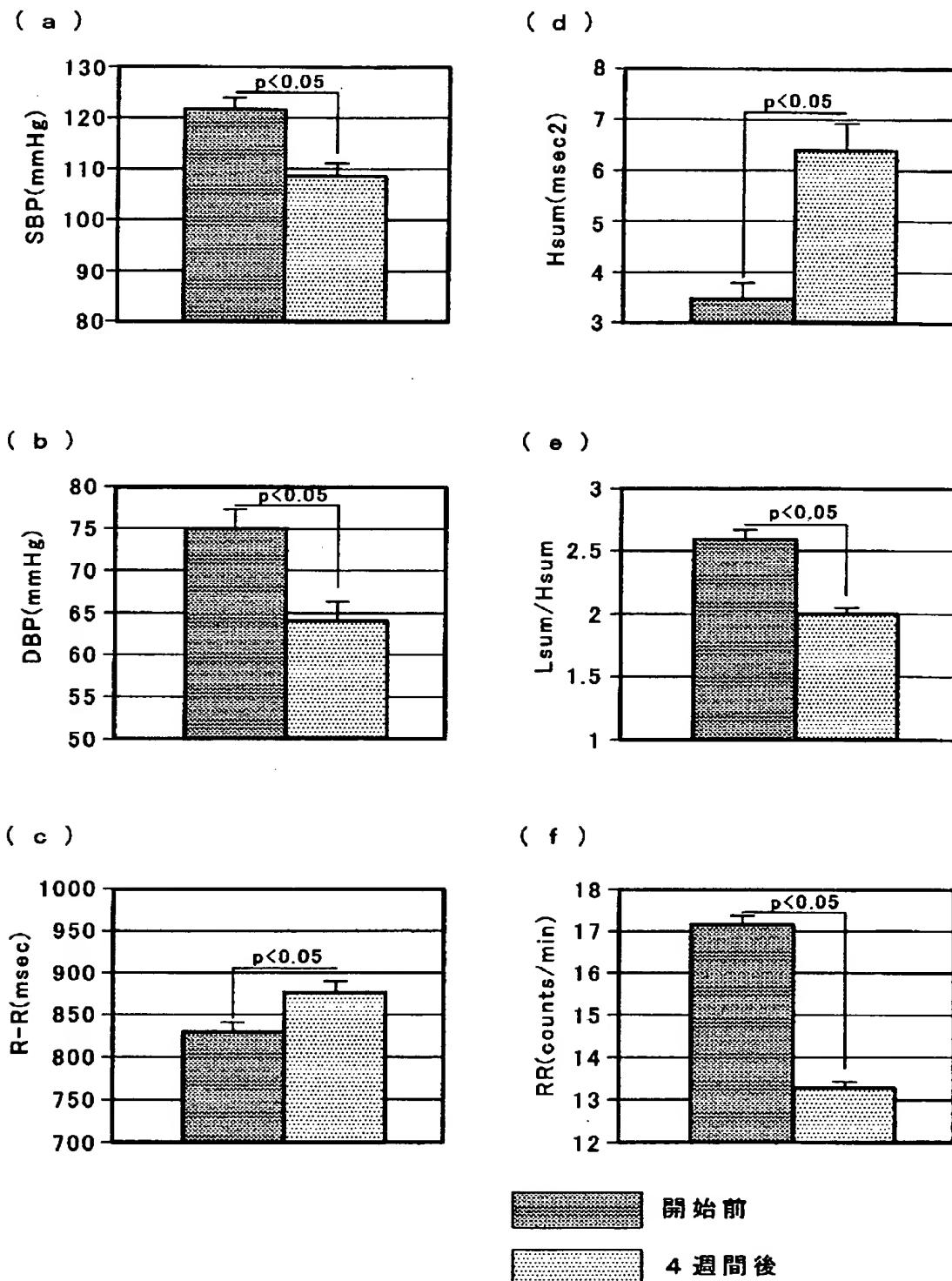
(d)



【図4】



【図5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 香りに対する感受性や嗜好性に関する個人差に関わりなく、人に対し鎮静作用と誘眠作用とを示す自律神経調整剤を提供する。

【解決手段】 自律神経調整剤は、有効主成分として大気圧下で沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類、特にセドロールを含有する。

【選択図】 無し

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-038260
受付番号	50005013113
書類名	特許願
担当官	仲村 百合子 1730
作成日	平成12年 2月16日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000000918
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
【氏名又は名称】	花王株式会社

【代理人】

【識別番号】	100095588
【住所又は居所】	神奈川県川崎市多摩区三田1-26-28 ニューウェル生田ビル502号室 田治米国際特許事務所
【氏名又は名称】	田治米 登

【代理人】

【識別番号】	100094422
【住所又は居所】	神奈川県川崎市多摩区三田1-26-28 ニューウェル生田ビル502号室 田治米国際特許事務所
【氏名又は名称】	田治米 恵子

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [00000918]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

氏 名 花王株式会社